

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Qdenga polvere e solvente per soluzione iniettabile

Qdenga polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino tetravalente per la dengue (vivo, attenuato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 mL) contiene:

Virus dengue sierotipo 1 (vivo, attenuato)*: $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/dose

Virus dengue sierotipo 2 (vivo, attenuato)#: $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/dose

Virus dengue sierotipo 3 (vivo, attenuato)*: $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/dose

Virus dengue sierotipo 4 (vivo, attenuato)*: $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/dose

*Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Geni di proteine di superficie sierotipo-specifiche ingegnerizzati nella struttura della dengue di tipo 2. Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

#Prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante

**PFU = *Plaque-forming units*, unità formanti placca

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Prima della ricostituzione, il vaccino è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra (massa compatta).

Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Qdenga è indicato per la prevenzione della malattia di dengue nei soggetti a partire dai 4 anni di età.

L'uso di Qdenga deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti a partire dai 4 anni di età

Qdenga deve essere somministrato come una dose da 0,5 mL in un protocollo a due dosi (0 e 3 mesi).

La necessità di una dose di richiamo non è stata stabilita.

Altra popolazione pediatrica (bambini di età <4 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Qdenga nei bambini di età inferiore a 4 anni non sono state ancora stabilite.

I dati attualmente disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non può essere espressa alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

Non è richiesto un adeguamento della dose per i soggetti anziani di età ≥ 60 anni. Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Dopo aver completato la ricostituzione del vaccino liofilizzato con il solvente, Qdenga deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea preferibilmente nella parte superiore del braccio, nella zona del deltoide.

Qdenga non deve essere iniettato per via endovascolare, intradermica o intramuscolare.

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o altri medicinali per uso parenterale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Qdenga prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ipersensibilità a una precedente dose di Qdenga.
- Soggetti con immunodeficienza congenita o acquisita, anche dovuta a terapie immunosoppressive quali chemioterapia o alte dosi di corticosteroidi sistemici (ad es. 20 mg/die o 2 mg/kg di peso corporeo/die di prednisone per 2 settimane o più) ricevute nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione, come con altri vaccini vivi attenuati.
- Soggetti con infezione da HIV sintomatica o infezione da HIV asintomatica se accompagnata da evidenze di compromissione della funzione immunitaria.
- Donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Anafilassi

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili un trattamento e un controllo medico adeguati nel raro caso di una reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Valutazione dell'anamnesi medica

La vaccinazione deve essere preceduta dalla valutazione dell'anamnesi del soggetto (con particolare riferimento a vaccinazioni precedenti e possibili reazioni di ipersensibilità verificatesi dopo la vaccinazione).

Malattia concomitante

La vaccinazione con Qdenga deve essere rinviata nei soggetti affetti da una malattia febbrile acuta severa. La presenza di un'infezione lieve, come un raffreddore, non deve comportare un rinvio della vaccinazione.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Con Qdenga è possibile che non si produca una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati contro tutti i sierotipi di virus dengue e che possa diminuire nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Attualmente non è noto se una mancanza di protezione potrebbe risultare in un aumento della severità della dengue. Si raccomanda di continuare ad adottare delle misure di protezione personali contro le punture di zanzara dopo la vaccinazione. I soggetti devono richiedere assistenza medica se manifestano sintomi di dengue o segni che possano far pensare alla dengue.

Non ci sono dati sull'uso di Qdenga in soggetti di età superiore ai 60 anni e ci sono dati limitati in pazienti affetti da patologie croniche.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione con la vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress, come risposta psicogena all'iniezione con ago. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da caduta a seguito di un mancamento.

Donne in età fertile

Come con altri vaccini vivi attenuati, le donne in età fertile devono evitare la gravidanza per almeno un mese dopo la vaccinazione (vedere paragrafi 4.6 e 4.3).

Altro

Qdenga non deve essere somministrato per iniezione endovascolare, intradermica o intramuscolare.

Eccipienti

Qdenga contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Qdenga contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Per i pazienti che ricevono un trattamento con immunoglobuline o prodotti ematici contenenti immunoglobuline, quali sangue o plasma, si raccomanda di attendere che siano trascorse almeno 6 settimane e preferibilmente 3 mesi dalla fine del trattamento prima di somministrare Qdenga, al fine di evitare la neutralizzazione dei virus attenuati contenuti nel vaccino.

Qdenga non deve essere somministrato a soggetti che ricevono terapie immunosoppressive quali chemioterapia o dosi elevate di corticosteroidi sistemici nelle 4 settimane precedenti la vaccinazione (vedere paragrafo 4.3).

Utilizzo con altri vaccini

Se Qdenga deve essere somministrato contemporaneamente ad un altro vaccino iniettabile, i vaccini devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

Qdenga può essere somministrato in concomitanza con un vaccino contro l'epatite A. La somministrazione concomitante è stata studiata negli adulti.

Qdenga può essere somministrato in concomitanza con un vaccino contro la febbre gialla. In uno studio clinico che ha coinvolto circa 300 soggetti adulti che hanno ricevuto Qdenga in concomitanza con il vaccino 17D contro la febbre gialla, non si è verificato alcun effetto sul tasso di sieroprotezione contro la febbre gialla. Le risposte anticorpali alla dengue sono diminuite in seguito alla somministrazione concomitante di Qdenga e del vaccino 17D contro la febbre gialla. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare una gravidanza per almeno un mese dopo la vaccinazione. Si deve raccomandare alle donne che intendono avviare una gravidanza di rinviare la vaccinazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.3).

Gravidanza

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

I dati sull'uso di Qdenga in donne in gravidanza sono limitati. Questi dati non sono sufficienti a stabilire definitivamente l'assenza di potenziali effetti di Qdenga sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale.

Qdenga è un vaccino vivo attenuato ed è pertanto controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se Qdenga sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Qdenga è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non sono stati effettuati studi specifici sulla fertilità negli esseri umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Qdenga altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, le reazioni segnalate con maggior frequenza nei soggetti di età compresa tra 4 e 60 anni sono state dolore nel sito di iniezione (50%), cefalea (35%), mialgia (31%), eritema nel sito di iniezione (27%), malessere (24%), astenia (20%) e febbre (11%).

Queste reazioni avverse si sono manifestate generalmente entro i 2 giorni successivi all'iniezione, sono state di severità da lieve a moderata, di breve durata (da 1 a 3 giorni) e sono state meno frequenti dopo la seconda iniezione di Qdenga rispetto alla prima iniezione.

Viremia vaccinale

Nello studio clinico DEN-205, in seguito alla vaccinazione con Qdenga è stata osservata una viremia vaccinale transitoria nel 49% dei partecipanti allo studio che non erano stati infettati dalla dengue in precedenza e nel 16% dei partecipanti allo studio che erano stati infettati dalla dengue in precedenza. La viremia vaccinale è iniziata di solito nella seconda settimana dopo la prima iniezione e ha avuto una durata media di 4 giorni. La viremia vaccinale è stata associata a sintomi transitori, da lievi a moderati, come cefalea, artralgia, mialgia ed eruzione cutanea in alcuni soggetti. La viremia vaccinale è stata raramente rilevata dopo la seconda dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a Qdenga ottenute da studi clinici sono riportate nella tabella di seguito (**Tabella 1**).

Il profilo di sicurezza presentato di seguito è basato su un'analisi aggregata che comprendeva 14 627 partecipanti allo studio di età compresa tra i 4 e i 60 anni (13 839 bambini e 788 adulti) che sono stati vaccinati con Qdenga. Era incluso un sottoinsieme di reattogenicità di 3 830 partecipanti (3 042 bambini e 788 adulti).

Le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Molto raro: $< 1/10\ 000$

Tabella 1: Reazioni avverse riscontrate durante studi clinici (età compresa tra 4 e 60 anni)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori ^a
	Comune	Nasofaringite Faringotonsillite ^b
	Non comune	Bronchite Rinite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto ^c
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità ^c

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea Sonnolenza ^c
	Non comune	Capogiri
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea Nausea Dolore addominale Vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea ^d Prurito ^c Orticaria
	Molto raro	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione Eritema in sede di iniezione Malessere Astenia Febbre
	Comune	Tumefazione in sede di iniezione Lividi in sede di iniezione ^c Prurito in sede di iniezione ^c Malattia simil-influenzale
	Non comune	Emorragia in sede di iniezione ^c Stanchezza ^c Alterazione del colore in sede di iniezione ^c

^a Include infezione delle vie respiratorie superiori e infezione virale delle vie respiratorie superiori

^b Include faringotonsillite e tonsillite

^c Raccolto in bambini di età inferiore ai 6 anni negli studi clinici

^d Include eruzione cutanea, eruzione cutanea virale, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa

^e Segnalati in pazienti adulti negli studi clinici

Popolazione pediatrica

Dati pediatrici in soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni

Sono disponibili dati di sicurezza aggregati provenienti da studi clinici per 13 839 bambini (9 210 di età compresa tra 4 e 11 anni e 4 629 di età compresa tra 12 e 17 anni). Questi includono dati di reattogenicità raccolti in 3 042 bambini (1 865 di età compresa tra 4 e 11 anni e 1 177 di età compresa tra 12 e 17 anni).

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini erano in gran parte coerenti con quelli negli adulti. Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei bambini rispetto agli adulti sono state febbre (11% rispetto al 3%), infezione delle vie respiratorie superiori (11% rispetto al 3%), nasofaringite (6% rispetto allo 0,6%), faringotonsillite (2% rispetto allo 0,3%) e malattia simil-influenzale (1% rispetto allo 0,1%). Le reazioni avverse segnalate meno comunemente nei bambini rispetto agli adulti sono state eritema in sede di iniezione (2% rispetto al 27%), nausea (0,03% rispetto allo 0,8%) e artralgia (0,03% rispetto all'1%).

Le seguenti reazioni sono state raccolte in 357 bambini di età inferiore ai 6 anni vaccinati con Qdenga: appetito ridotto (17%), sonnolenza (13%) e irritabilità (12%).

Dati pediatrici in soggetti di età inferiore a 4 anni, cioè al di fuori della fascia di età indicata

La reattogenicità in soggetti di età inferiore a 4 anni è stata valutata in 78 soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di Qdenga, di cui 13 soggetti hanno ricevuto il regime di 2 dosi indicato. Le reazioni segnalate con frequenza molto comune sono state irritabilità (25%), febbre (17%), dolore in sede di iniezione (17%) e perdita di appetito (15%). Sonnolenza (8%) ed eritema in sede di iniezione (3%) sono stati segnalati con frequenza comune. La tumefazione in sede di iniezione non è stata osservata nei soggetti di età inferiore a 4 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BX04

Meccanismo d'azione

Qdenga contiene virus dengue vivi attenuati. Il meccanismo d'azione primario di Qdenga è quello di replicarsi localmente e di suscitare risposte immunitarie umorali e cellulari contro i quattro sierotipi del virus dengue.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di Qdenga è stata valutata nello studio DEN-301, uno studio registrativo di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto in 5 Paesi dell'America Latina (Brasile, Colombia, Repubblica Dominicana, Nicaragua, Panama) e 3 Paesi dell'Asia (Sri Lanka, Tailandia, Filippine). Un totale di 20 099 bambini di età compresa tra i 4 e i 16 anni è stato randomizzato (rapporto 2:1) a ricevere Qdenga o placebo, indipendentemente dalla pregressa infezione da dengue.

L'efficacia è stata valutata effettuando la sorveglianza attiva per l'intera durata dello studio. A qualsiasi soggetto con malattia febbrile (definita come febbre ≥ 38 °C in 2 di 3 giorni consecutivi) è stato chiesto di recarsi presso il centro dello studio per la valutazione della febbre dengue da parte dello sperimentatore. Ai soggetti/tutori è stato ricordato tale requisito almeno una volta alla settimana per massimizzare il rilevamento di tutti i casi di dengue virologicamente confermata (*Virologically Confirmed Dengue*, VCD) sintomatica. Gli episodi febbrili sono stati confermati da una RT-PCR quantitativa e convalidata per la dengue per rilevare specifici sierotipi di dengue.

Dati di efficacia clinica per i soggetti di età compresa tra 4 e 16 anni

I risultati di efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE), in base all'endpoint primario (febbre VCD verificatasi nel periodo che va da 30 giorni a 12 mesi dopo la seconda vaccinazione) sono riportati nella **Tabella 2**. L'età media della popolazione dello studio per protocollo era di 9,6 anni (deviazione standard di 3,5 anni) con il 12,7% di soggetti nella fascia di età 4-5 anni, il 55,2% nella fascia di età 6-11 anni e il 32,1% nella fascia di età 12-16 anni. Di questi, il 46,5% si trovava in Asia e il 53,5% in America Latina, il 49,5% era costituito da soggetti di sesso femminile e il 50,5% da soggetti di sesso

maschile. Lo stato sierologico della dengue al basale (precedente alla prima iniezione) è stato valutato in tutti i soggetti mediante test di microneutralizzazione (MNT₅₀) per consentire la valutazione dell'efficacia del vaccino (*Vaccine Efficacy*, VE) secondo lo stato sierologico al basale. Il tasso di sieronegatività alla dengue al basale per l'intera popolazione per protocollo è stato del 27,7%.

Tabella 2: Efficacia del vaccino nella prevenzione della febbre VCD causata da qualsiasi sierotipo da 30 giorni a 12 mesi dopo la seconda vaccinazione nello studio DEN-301 (set da protocollo)^a

	Qdenga N = 12 700 ^b	Placebo N = 6 316 ^b
Febbre VCD, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Efficacia del vaccino (IC al 95%) (%)	80,2 (73,3, 85,3)	
Valore p	<0,001	

IC: intervallo di confidenza; n: numero di soggetti con febbre; VCD: dengue virologicamente confermata

^a L'analisi primaria dei dati di efficacia si è basata sul set da protocollo, composto da tutti i soggetti randomizzati che non hanno subito violazioni importanti del protocollo, tra cui la mancata ricezione di entrambe le dosi, assegnate correttamente, di Qdenga o di placebo

^b Numero di soggetti valutati

I risultati della VE secondo gli endpoint secondari, prevenzione delle ospedalizzazioni dovute alla febbre VCD, prevenzione della febbre VCD per stato sierologico, per sierotipo e prevenzione della febbre VCD severa sono riportati nella **Tabella 3**. Per la febbre VCD severa sono stati considerati due tipi di endpoint: casi di VCD clinicamente severi e casi di VCD che rispondevano ai criteri OMS 1997 per la febbre emorragica dengue (*Dengue Hemorrhagic Fever*, DHF). I criteri utilizzati nello studio DEN-301 per la valutazione della severità della VCD da parte di un "Comitato per la valutazione della severità dei casi di dengue" (*Case severity Adjudication Committee*, DCAC) indipendente erano basati sulle linee guida dell'OMS del 2009. Il DCAC ha valutato tutti i casi di ricovero ospedaliero dovuti a VCD utilizzando criteri predefiniti che includevano la valutazione di anomalie emorragiche, perdite plasmatiche, funzione epatica, funzione renale, funzione cardiaca, sistema nervoso centrale e shock. Nello studio DEN-301 i casi di VCD che rispondevano ai criteri dell'OMS del 1997 per la DHF sono stati identificati utilizzando un algoritmo programmato, cioè senza applicare il giudizio medico. In linea di massima, i criteri includevano la presenza di febbre di durata compresa tra 2 e 7 giorni, tendenza emorragica, trombocitopenia ed evidenza di perdita di plasma.

Tabella 3: Efficacia del vaccino nella prevenzione delle ospedalizzazioni dovute a febbre VCD, della febbre VCD per sierotipo di dengue, della febbre VCD per stato sierologico della dengue al basale e delle forme severe di dengue da 30 giorni a 18 mesi dopo la seconda vaccinazione nello studio DEN-301 (set da protocollo)

	Qdenga N = 12700 ^a	Placebo N = 6 316 ^a	VE (IC al 95%)
VE nella prevenzione delle ospedalizzazioni dovute a febbre VCD^b, n (%)			
Ospedalizzazioni dovute a febbre VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
VE nella prevenzione di febbre VCD per sierotipo di dengue, n (%)			
Febbre VCD causata da DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
Febbre VCD causata da DENV-2	8 (<0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
Febbre VCD causata da DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
Febbre VCD causata da DENV-4	5 (<0,1)	5 (<0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE nella prevenzione di febbre VCD per stato sierologico della dengue al basale, n (%)			
Febbre VCD in tutti i soggetti	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Febbre VCD nei soggetti sieropositivi al basale	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Febbre VCD nei soggetti sieronegativi al basale	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE nella prevenzione di DHF indotta da qualsiasi sierotipo di dengue, n (%)			
Tutti	2 (<0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE nella prevenzione di dengue severa indotta da qualsiasi sierotipo di dengue, n (%)			
Tutti	2 (<0,1)	1 (<0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

VE: efficacia del vaccino; IC: intervallo di confidenza; n: numero di soggetti; VCD: dengue virologicamente confermata;

DENV: sierotipo del virus dengue

^a Numero di soggetti valutati

^b Endpoint secondario principale

^c La maggioranza dei casi osservati era dovuta a DENV-2 (0 casi nel braccio Qdenga e 46 casi nel braccio placebo)

^d Valore p <0,001

Dalla prima vaccinazione fino alla seconda vaccinazione è stata osservata un'insorgenza precoce di protezione con una VE esplorativa dell'81,1% (IC al 95%: 64,1%, 90,0%) contro la febbre VCD causata da tutti i sierotipi combinati.

Protezione a lungo termine

Nello studio DEN-301, sono state condotte una serie di analisi esplorative per stimare la protezione a lungo termine, dalla prima dose a 4,5 anni dopo la seconda dose (**Tabella 4**).

Tabella 4: Efficacia del vaccino nella prevenzione di febbre VCD e ospedalizzazioni totali, per stato sierologico della dengue al basale e rispetto ai sierotipi individuali per stato sierologico al basale dalla prima dose fino a 54 mesi dopo la seconda dose nello studio DEN-301 (set di sicurezza)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% IC) nella prevenzione della febbre VCD ^a	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% IC) nel prevenire l'ospedalizzazione a causa di febbre VCD ^a
Totale	442/13 380	547/6 687	61,2 (56,0, 65,8)	46/13 380	142/6687	84,1 (77,8, 88,6)
Sieronegativi al basale, N=5 546						
Qualsiasi sierotipo	147/3 714	153/1 832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3 714	41/1 832	79,3 (63,5, 88,2)
DENV-1	89/3 714	79/1 832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3 714	14/1 832	78,4 (43,9, 91,7)
DENV-2	14/3 714	58/1 832	88,1 (78,6, 93,3)	0/3714	23/1 832	100 (88,5, 100) ^b
DENV-3	36/3 714	16/1 832	-15,5 (-108,2, 35,9)	11/3 714	3/1 832	-87,9 (-573,4, 47,6)
DENV-4	12/3 714	3/1 832	-105,6 (-628,7, 42,0)	0/3 714	1/1 832	NP ^c
Sieropositivi al basale, N=14 517						
Qualsiasi sierotipo	295/9 663	394/4 854	64,2 (58,4,69,2)	29/9 663	101/4 854	85,9 (78,7, 90,7)
DENV-1	133/9 663	151/4 854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9 663	24/4 854	66,8 (37,4, 82,3)
DENV-2	54/9 663	135/4 854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9 663	59/4 854	95,8 (89,6, 98,3)
DENV-3	96/9 663	97/4 854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9 663	15/4 854	74,0 (38,6, 89,0)
DENV-4	12/9 663	20/4 854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9 663	3/4 854	NP ^c

VE: efficacia del vaccino, IC: intervallo di confidenza, VCD: dengue virologicamente confermata, n: numero di soggetti, N: numero di soggetti valutati, NP: non fornito

^a Analisi esplorative; lo studio non era né potenziato, né progettato per dimostrare una differenza tra il vaccino e il gruppo placebo.

^b Approssimato utilizzando un IC 95% unilaterale.

^c La stima del VE non è stata fornita poiché sono stati osservati meno di 6 casi di febbre, sia per il TDV sia per il placebo.

Inoltre, la VE nella prevenzione della DHF causata da qualsiasi sierotipo è stata del 70,0% (IC al 95%: 31,5%, 86,9%) e nella prevenzione dei casi VCD clinicamente severi causati da qualsiasi sierotipo è stata del 70,2% (IC al 95%: -24,7%, 92,9%).

Nell'analisi anno per anno fino a quattro anni e mezzo dopo la seconda dose, la VE è stata dimostrata nella prevenzione della VCD per i soggetti sieropositivi alla dengue al basale per tutti i quattro sierotipi. Nei soggetti sieronegativi al basale, la VE è stata dimostrata per DENV-1 e DENV-2, ma non per DENV-3 e non è stato possibile dimostrarla per DENV-4 a causa della minore incidenza dei casi (Tabella 5).

Tabella 5: Efficacia del vaccino nella prevenzione di febbre VCD e ospedalizzazioni totali e per stato sierologico della dengue al basale in intervalli annuali a partire da 30 giorni dalla seconda dose nello studio DEN-301 (set da protocollo)

		VE (IC al 95%) nella prevenzione di febbre VCD N^a = 19 021	VE (IC al 95%) nella prevenzione delle ospedalizzazioni dovute a febbre VCD N^a = 19 021
Anno 1 ^b	Totale	80,2 (73,3, 85,3)	95,4 (88,4, 98,2)
	Per stato sierologico della dengue al basale		
	Sieropositivo	82,2 (74,5, 87,6)	94,4 (84,4, 98,0)
	Sieronegativo	74,9 (57,0, 85,4)	97,2 (79,1, 99,6)
Anno 2 ^c	Totale	56,2 (42,3, 66,8)	76,2 (50,8, 88,4)
	Per stato sierologico della dengue al basale		
	Sieropositivo	60,3 (44,7, 71,5)	85,2 (59,6, 94,6)
	Sieronegativo	45,3 (9,9, 66,8)	51,4 (-50,7, 84,3)
Anno 3 ^d	Totale	45,0 (32,9, 55,0)	70,8 (49,6, 83,0)
	Per stato sierologico della dengue al basale		
	Sieropositivo	48,7 (34,8, 59,6)	78,4 (57,1, 89,1)
	Sieronegativo	35,5 (7,4, 55,1)	45,0 (-42,6, 78,8)
Anno 4 ^e	Totale	62,8 (41,4, 76,4)	96,4 (72,2, 99,5)
	Per stato sierologico della dengue al basale		
	Sieropositivo	64,1 (37,4, 79,4)	94,0 (52,2, 99,3)
	Sieronegativo	60,2 (11,1, 82,1)	NP ^f

VE: efficacia del vaccino, IC: intervallo di confidenza, VCD: dengue virologicamente confermata, NP: non fornito, N: numero totale di soggetti nel set di analisi, ^a il numero di soggetti valutati in ogni anno è diverso.

^b Anno 1 si riferisce a 11 mesi a partire da 30 giorni dopo la seconda dose.

^c Anno 2 si riferisce a 13-24 mesi dopo la seconda dose.

^d Anno 3 si riferisce a 25-36 mesi dopo la seconda dose.

^e Anno 4 si riferisce a 37-48 mesi dopo la seconda dose.

^f La stima del VE non è stata fornita poiché sono stati osservati meno di 6 casi di febbre, sia per il TDV sia per il placebo.

Efficacia clinica per i soggetti a partire dai 17 anni di età

Non è stato condotto alcuno studio di efficacia clinica in soggetti a partire dai 17 anni di età.

L'efficacia di Qdenga nei soggetti a partire dai 17 anni di età è dedotta dall'efficacia clinica nei soggetti di età compresa tra i 4 e i 16 anni mediante il bridging dei dati di immunogenicità (vedere sotto).

Immunogenicità

In assenza di correlati di protezione per la dengue, la rilevanza clinica dei dati di immunogenicità resta ancora da comprendere appieno.

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa tra 4 e 16 anni nelle aree endemiche

Le GMT per stato sierologico della dengue al basale nei soggetti di età compresa tra 4 e 16 anni nello studio DEN-301 sono riportate nella **Tabella 6**.

Tabella 6: Immunogenicità per stato sierologico della dengue al basale nello studio DEN-301 (set da protocollo per l'immunogenicità)^a

	Sieropositività al basale		Sieronegatività al basale	
	Pre-vaccinazione N = 1 816*	1 mese dopo la dose 2 N = 1 621	Pre-vaccinazione N = 702	1 mese dopo la dose 2 N = 641
DENV-1 GMT IC al 95%	411,3 (366,0; 462,2)	2 115,2 (1 957,0; 2 286,3)	5,0 NS**	184,2 (168,6; 201,3)
DENV-2 GMT IC al 95%	753,1 (681,0; 832,8)	4 897,4 (4 645,8; 5 162,5)	5,0 NS**	1 729,9 (1 613,7; 1 854,6)
DENV-3 GMT IC al 95%	357,7 (321,3; 398,3)	1 761,0 (1 645,9; 1 884,1)	5,0 NS**	228,0 (211,6; 245,7)
DENV-4 GMT IC al 95%	218,4 (198,1; 240,8)	1.129,4 (1 066,3; 1 196,2)	5,0 NS**	143,9 (133,6; 155,1)

N: numero di soggetti valutati; DENV: virus dengue; GMT: medie geometriche dei titoli; IC: intervallo di confidenza; NS: non stimata

^a Il sottogruppo di immunogenicità era un sottogruppo di soggetti selezionati in modo casuale e il set da protocollo per l'immunogenicità era l'insieme dei soggetti di quel sottogruppo che appartenevano anche al set da protocollo

* Per DENV-2 e DENV-3: N = 1 815

** Tutti i soggetti presentavano valori GMT inferiori al LLOD (10), di conseguenza sono stati riportati come 5 con nessun valore IC

Dati di immunogenicità per i soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni provenienti da aree non endemiche

L'immunogenicità di Qdenga negli adulti di età compresa tra 18 e 60 anni è stata valutata in DEN-304, uno studio di Fase 3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, in un Paese non endemico (USA). Le GMT post-dose 2 sono riportate nella **Tabella 7**.

Tabella 7: GMT degli anticorpi neutralizzanti la dengue nello studio DEN-304 (set da protocollo)

	Sieropositività al basale*		Sieronegatività al basale*	
	Pre-vaccinazione N = 68	1 mese post-dose 2 N = 67	Pre-vaccinazione N = 379	1 mese post-dose 2 N = 367
DENV-1 GMT IC al 95%	13,9 (9,5; 20,4)	365,1 (233,0; 572,1)	5,0 NS**	268,1 (226,3; 317,8)
DENV-2 GMT IC al 95%	31,8 (22,5; 44,8)	3 098,0 (2 233,4; 4 297,2)	5,0 NS**	2 956,9 (2 635,9; 3 316,9)
DENV-3 GMT IC al 95%	7,4 (5,7; 9,6)	185,7 (129,0; 267,1)	5,0 NS**	128,9 (112,4; 147,8)
DENV-4 GMT IC al 95%	7,4 (5,5; 9,9)	229,6 (150,0; 351,3)	5,0 NS**	137,4 (121,9; 155,0)

N: numero di soggetti valutati; DENV: virus dengue; GMT: medie geometriche dei titoli; IC: intervallo di confidenza; NS: non stimata

* Dati aggregati dai lotti 1, 2 e 3 di vaccino tetravalente per la dengue

** Tutti i soggetti presentavano valori GMT inferiori al LLOD (10), di conseguenza sono stati riportati come 5 con nessun valore IC

Il bridging dell'efficacia si basa sui dati di immunogenicità e i risultati di un'analisi di non inferiorità, che mette a confronto le GMT post-vaccinazione nelle popolazioni sieronegative alla dengue al basale di DEN-301 e DEN-304 (**Tabella 8**). Si prevede una protezione per gli adulti contro la malattia dengue, sebbene la misura effettiva dell'efficacia del vaccino rispetto a quella osservata nei bambini e negli adolescenti non sia nota.

Tabella 8: Rapporti delle GMT tra i soggetti sieronegativi alla dengue al basale negli studi DEN-301 (4-16 anni) e DEN-304 (18-60 anni) (set da protocollo per l'immunogenicità)

Rapporto delle GMT* (IC al 95%)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 m dopo la 2 ^a dose	0,69 (0,58; 0,82)	0,59 (0,52; 0,66)	1,77 (1,53; 2,04)	1,05 (0,92; 1,20)
6 m dopo la 2 ^a dose	0,62 (0,51; 0,76)	0,66 (0,57; 0,76)	0,98 (0,84; 1,14)	1,01 (0,86; 1,18)

DENV: virus dengue; GMT: medie geometriche dei titoli; IC: intervallo di confidenza; m: mese/i

*Non inferiorità: limite superiore dell'IC al 95% inferiore a 2,0.

Persistenza a lungo termine degli anticorpi

È stata osservata la persistenza a lungo termine di anticorpi neutralizzanti nello studio DEN-301, con titoli che sono rimasti ben al di sopra dei livelli pre-vaccinazione per tutti i quattro sierotipi, fino a 51 mesi dopo la prima dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su Qdenga.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici di sicurezza non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base a studi convenzionali a dose singola, studi di tolleranza locale, di tossicità a dosi ripetute, di tossicità per la riproduzione e lo sviluppo. In uno studio sulla distribuzione e l'eliminazione, non è stata riscontrata eliminazione di RNA di Qdenga nelle feci e nelle urine, confermando un basso rischio di disseminazione nell'ambiente o di trasmissione da vaccini. Uno studio sulla virulenza a livello neurologico evidenzia che Qdenga non è neurotossico.

Benché non siano stati identificati rischi rilevanti, la rilevanza degli studi di tossicità per la riproduzione è limitata, poiché i conigli non sono permissivi all'infezione da virus dengue.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

α,α -Trealosio diidrato

Polossamero 407

Albumina sierica umana

Diidrogenofosfato di potassio

Idrogenofosfato disodico

Cloruro di potassio

Cloruro di sodio

Solvente:

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali fatta eccezione per il solvente in dotazione.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Dopo la ricostituzione con il solvente in dotazione, Qdenga deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, Qdenga deve essere utilizzato entro 2 ore.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a temperatura ambiente (fino a 32,5 °C) dal momento della ricostituzione del flaconcino di vaccino. Dopo questo periodo di tempo, il vaccino deve essere smaltito. Non riporlo in frigorifero.

Dal punto di vista microbiologico Qdenga deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale.

Per le condizioni di conservazione di Qdenga dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Qdenga polvere e solvente per soluzione iniettabile:

- Polvere (1 dose) in flaconcino di vetro (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile di plastica verde + 0,5 mL di solvente (1 dose) in flaconcino di vetro (vetro di tipo I), con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile di plastica viola

Confezione da 1 o 10.

Qdenga polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita:

- Polvere (1 dose) in flaconcino (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile di plastica verde + 0,5 mL di solvente (1 dose) in siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo a stantuffo (bromobutile) e capsula di chiusura protettiva (polipropilene), con 2 aghi separati

Confezione da 1 o 5.

- Polvere (1 dose) in flaconcino (vetro di tipo I), con tappo (gomma butilica) e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile di plastica verde + 0,5 mL di solvente (1 dose) in siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo a stantuffo (bromobutile) e capsula di chiusura protettiva (polipropilene), senza aghi

Confezione da 1 o 5.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

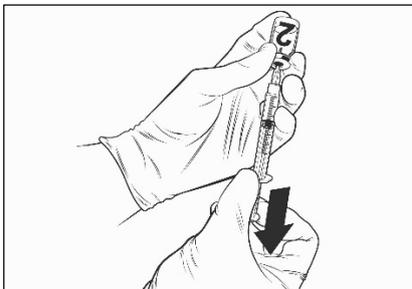
Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con il solvente contenuto nel flaconcino

Qdenga è un vaccino a 2 componenti che consiste in un flaconcino contenente il vaccino liofilizzato e un flaconcino contenente il solvente. Il vaccino liofilizzato deve essere ricostituito con il solvente prima della somministrazione.

Utilizzare esclusivamente siringhe sterili per la ricostituzione e l'iniezione di Qdenga. Qdenga non deve essere miscelato ad altri vaccini nella stessa siringa.

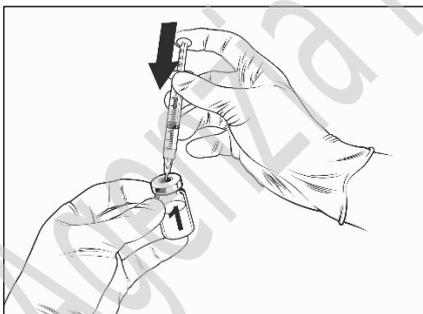
Per ricostituire Qdenga, usare solo il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,22%) in dotazione con il vaccino, poiché è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali. Evitare il contatto con conservanti, antisettici, detergenti e altre sostanze antivirali poiché potrebbero inattivare il vaccino.

Rimuovere i flaconcini del vaccino e del solvente dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente per circa 15 minuti.



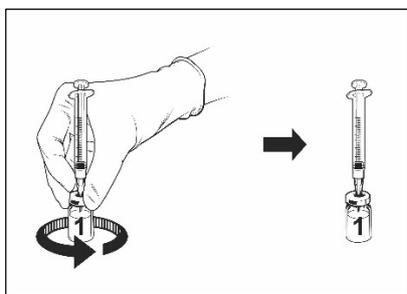
Flaconcino del solvente

- Rimuovere le capsule di chiusura da entrambi i flaconcini e pulire la superficie dei tappi sulla parte superiore dei flaconcini usando un batuffolo imbevuto di alcol.
- Attaccare un ago sterile a una siringa sterile da 1 mL e inserire l'ago nel flaconcino del solvente. L'ago consigliato è quello da 23 gauge.
- Premere lentamente lo stantuffo fino in fondo.
- Capovolgere il flaconcino, aspirare l'intero contenuto del flaconcino e continuare a tirare lo stantuffo fino a 0,75 mL. Una bolla deve essere visibile all'interno della siringa.
- Capovolgere la siringa per riportare la bolla nello stantuffo.



Flaconcino del vaccino liofilizzato

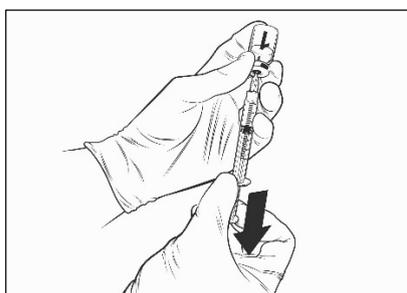
- Inserire l'ago della siringa nel flaconcino del vaccino liofilizzato.
- Dirigere il flusso del solvente verso il lato del flaconcino spingendo lentamente lo stantuffo per ridurre la possibilità che si formino bolle.



Vaccino ricostituito

- Rilasciare il dito dallo stantuffo e, posizionando il tutto su una superficie piana, ruotare delicatamente il flaconcino in entrambe le direzioni con l'ago della siringa attaccato.
- **NON AGITARE.** Potrebbero formarsi schiuma e bolle nel prodotto ricostituito.
- Lasciare che il flaconcino e la siringa attaccata riposino per un po' fino a quando la soluzione diventa limpida. Questo richiede circa 30-60 secondi.

Dopo la ricostituzione, la soluzione risultante deve essere limpida, da incolore a giallo pallido e praticamente priva di particelle estranee. Gettare via il vaccino in presenza di particolato e/o se presenta alterazioni della colorazione.



Vaccino ricostituito

- Aspirare l'intero volume della soluzione ricostituita di Qdenga con la stessa siringa fino a quando una bolla d'aria appare nella siringa.
- Rimuovere l'ago della siringa dal flaconcino.
- Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare il lato della siringa per far salire in alto le bolle d'aria, gettare via l'ago attaccato e sostituirlo con un nuovo ago sterile, espellere le bolle d'aria fino a quando una piccola goccia di liquido si forma sulla punta dell'ago. L'ago consigliato è quello da 25 gauge di 16 mm.
- Qdenga è pronto per essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Qdenga deve essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a temperatura ambiente (fino a 32,5 °C) dal momento della ricostituzione del flaconcino del vaccino. Dopo questo periodo di tempo, il vaccino deve essere smaltito. Non riporlo in frigorifero. Dal punto di vista microbiologico Qdenga deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

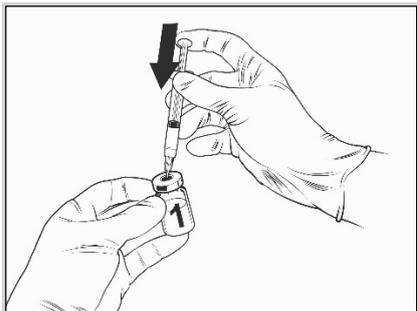
Istruzioni per la ricostituzione del vaccino con solvente contenuto nella siringa preriempita

Qdenga è un vaccino a 2 componenti che consiste in un flaconcino contenente il vaccino liofilizzato e una siringa preriempita di solvente. Il vaccino liofilizzato deve essere ricostituito con il solvente prima della somministrazione.

Qdenga non deve essere miscelato ad altri vaccini nella stessa siringa.

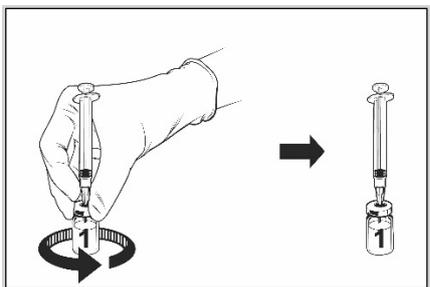
Per ricostituire Qdenga, usare solo il solvente (soluzione di cloruro di sodio allo 0,22%) nella siringa preriempita in dotazione con il vaccino, poiché è privo di conservanti o di altre sostanze antivirali. Evitare il contatto con conservanti, antisettici, detergenti e altre sostanze antivirali poiché potrebbero inattivare il vaccino.

Rimuovere il flaconcino del vaccino e la siringa preriempita con solvente dal frigorifero e tenerli a temperatura ambiente per circa 15 minuti.



Flaconcino del vaccino liofilizzato

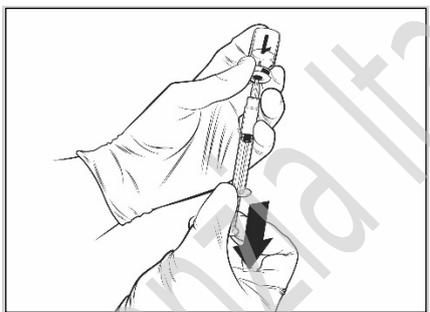
- Rimuovere la capsula di chiusura dal flaconcino del vaccino e pulire la superficie del tappo sulla parte superiore del flaconcino usando un batuffolo imbevuto di alcol.
- Inserire un ago sterile nella siringa preriempita e inserire l'ago nel flaconcino del vaccino. L'ago consigliato è quello da 23 gauge.
- Dirigere il flusso del solvente verso il lato del flaconcino spingendo lentamente lo stantuffo per ridurre la possibilità che si formino bolle.



Vaccino ricostituito

- Rilasciare il dito dallo stantuffo e, posizionando il tutto su una superficie piana, ruotare delicatamente il flaconcino in entrambe le direzioni con l'ago della siringa attaccato.
- **NON AGITARE.** Potrebbero formarsi schiuma e bolle nel prodotto ricostituito.
- Lasciare che il flaconcino e la siringa attaccata riposino per un po' fino a quando la soluzione diventa limpida. Questo richiede circa 30-60 secondi.

Dopo la ricostituzione, la soluzione risultante deve essere limpida, da incolore a giallo pallido e praticamente priva di particelle estranee. Gettare via il vaccino in presenza di particolato e/o se presenta alterazioni della colorazione.



Vaccino ricostituito

- Aspirare l'intero volume della soluzione ricostituita di Qdenga con la stessa siringa fino a quando una bolla d'aria appare nella siringa.
- Rimuovere l'ago della siringa dal flaconcino. Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare il lato della siringa per far salire in alto le bolle d'aria, gettare via l'ago attaccato e sostituirlo con un nuovo ago sterile, espellere le bolle d'aria fino a quando una piccola goccia di liquido si forma sulla punta dell'ago. L'ago consigliato è quello da 25 gauge di 16 mm.
- Qdenga è pronto per essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Qdenga deve essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 2 ore a temperatura ambiente (fino a 32,5 °C) dal momento della ricostituzione del flaconcino del vaccino. Dopo questo periodo di tempo, il vaccino deve essere smaltito. Non riporlo in frigorifero. Dal punto di vista microbiologico Qdenga deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1699/001
EU/1/22/1699/002
EU/1/22/1699/003
EU/1/22/1699/004
EU/1/22/1699/005
EU/1/22/1699/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

IDT Biologika GmbH
Am Pharmapark
06861 Dessau-Rosslau
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Takeda GmbH
Production site Singen
Robert-Bosch-Str. 8
78224 Singen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco